

Departamento de Cirugía/Universidad Autónoma de
Barcelona

Autor: **Susana López Fernández**

Especialista en Cirugía Plástica, Reparadora y Estética
Servicio de Cirugía Plástica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Título: RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE
RESCATE TRAS EL FRACASO LOCO-
REGIONAL EN PACIENTES CON
CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO
TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA.**

Responsable de la dirección: **Xavier León Vintró**

Especialista en Otorrinolaringología
Servicio de Otorrinolaringología de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Trabajo de investigación. Año 2010, convocatoria de
Septiembre



CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Xavier León Vintró, Prof. titular del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE RESCATE TRAS EL FRACASO LOCO-REGIONAL EN PACIENTES CON CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Susana López Fernández**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 3 de Setembre de 2010

RESUMEN

Con el aumento del uso de quimioradioterapia concomitante (CCRT) en el tratamiento del carcinoma avanzado de cabeza y cuello, la cirugía ha perdido terreno como primer tratamiento y se ha reservado para el tratamiento de rescate en caso de recidiva loco-regional. El objetivo del estudio es revisar nuestra experiencia en pacientes que han tenido una recidiva local o regional tras el tratamiento con CCRT y que fueron sometidos a cirugía de rescate. El 83 % de los pacientes con cirugía de rescate en el lugar del tumor primario requirieron algún tipo de reconstrucción con colgajos regionales o libres microanastomosados.

Palabras clave: cirugía de rescate; quimioradioterapia concomitante; complicaciones quirúrgicas.

RESUM:

Amb l'augment de l'ús de la quimioradioterapia concomitant (CCRT) al tractament del carcinoma avançat de cap i coll, la cirurgia ha perdut terreny com a primer tractament i s'ha reservat pel tractament de rescat en cas de recidiva loco-regional. L'objectiu de l'estudi es revisar la nostra experiència en pacients amb recidiva local o regional després del tractament amb CCRT i als que se'ls hi va realitzar cirurgia de rescat. El 83% del pacients amb cirurgia de rescat en el lloc del tumor primari van requerir algun tipus de reconstrucció amb penjalls regionals o lliures microanastomosats.

Paraules clau: cirurgia de rescat; quimioradioterapia concomitant; complicacions quirúrgiques.

Índice

- 1. Introducción**
- 2. Revisión y actualización bibliográfica**
- 3. Hipótesis**
- 4. Objetivo del trabajo**
- 5. Material y métodos**
- 6. Resultado**
- 7. Discusión**
- 8. Conclusiones**
- 9. Bibliografía**

1. INTRODUCCIÓN

El tracto aerodigestivo contiene estructuras anatómicas que intervienen en las funciones respiratoria, deglutoria y en la articulación de la palabra, entre otras. Una o más de estas importantes funciones se ven alteradas cuando se presenta un carcinoma escamoso, especialmente cuando alcanza estadios avanzados. En el pasado, el tratamiento primario para estas lesiones era la escisión quirúrgica, que comportaba notables mutilaciones y alteraciones funcionales. En las últimas décadas, se ha intentado mantener estas funciones en los pacientes preservando toda o parte de las estructuras implicadas en el carcinoma a partir de la implantación de los denominados protocolos de preservación de órgano.

El tratamiento de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello (HNSCC) en **estadios avanzados** se ha visto modificado de forma sustancial en los últimos tiempos. Al objetivo de incrementar la supervivencia, se ha unido el de preservar la función del órgano. Desde la publicación de los resultados del meta-análisis de Pignon et al¹, en que se evidenciaba que el tratamiento con quimioradioterapia concomitante (CCRT) ofrecía una mejoría significativa en la supervivencia respecto al tratamiento exclusivo con radioterapia, los protocolos de tratamiento basados en la CCRT se han constituido como el tratamiento conservador de elección para los pacientes con HNSCC en estadios avanzados^{2,3,4}.

Una de las consecuencias de este nuevo enfoque terapéutico ha sido el cambio en el papel jugado por la cirugía en este grupo de pacientes^{5, 6,7}. El tratamiento quirúrgico ha perdido protagonismo en el manejo inicial de los pacientes con HNSCC en estadios avanzados, reservándose como tratamiento de rescate en caso de fracaso loco-regional. Dado que el rol de la cirugía ha cambiado desde el tratamiento primario hasta la modalidad de tratamiento de rescate, es importante revisar las **complicaciones y los resultados de la cirugía de rescate**.

Se deben establecer claramente las **indicaciones de la cirugía** de rescate para este grupo de pacientes e identificar los factores que pueden clasificar a los pacientes en los distintos grupos pronósticos para este tipo de cirugía. Esto nos ayudará a seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía de rescate y minimizar las intervenciones injustificadas en pacientes que probablemente no se beneficiaran con ella. Estudios anteriores han publicado un gran número de posibles factores predictivos de la cirugía de rescate, como la edad⁸, situación inicial del tumor⁹, estadio inicial del tumor¹⁰, estadio o extensión de la cirugía de rescate o recidiva de la enfermedad¹¹, y tiempo del fracaso del tratamiento¹². Como estos estudios fueron cohortes de pacientes que recibieron una mezcla de tratamientos primarios incluyendo cirugía y radioterapia (convencional, acelerada y CCRT), no está claro si los factores predictivos son aplicables a los pacientes que son tratados con CCRT exclusivamente¹³.

Por otra parte, no se conoce demasiado acerca del **curso clínico de los pacientes con fracaso de la CCRT** y que han rechazado la cirugía de rescate o aquellos en la que el rescate no era factible. Una cohorte de estudio de estos pacientes puede proporcionar conocimiento sobre su resultado oncológico y su resultado funcional. Esta sería una información relevante para los médicos que tratan este tipo de pacientes de cara a considerar las perspectivas de supervivencia existentes.

2 . Revisión y actualización bibliográfica

El manejo del cáncer de laringe avanzado, anteriormente al 1990, se realizaba mediante laringectomía total para tratar la enfermedad. A principios de los 90, Wolf y cols¹⁴ publicaron los resultados del Departamento de Veteranos. Se trataba de un estudio prospectivo randomizado de preservación de órgano, para pacientes con cáncer laríngeo avanzado. La laringectomía total se comparó con quimioterapia de inducción y radioterapia. Los pacientes en el grupo experimental recibieron 2 ciclos de cisplatino y fluoracilo. Los que respondieron recibieron un tercer ciclo de quimioterapia y entonces radioterapia. A los que no respondieron se les realizó laringectomía total. Aproximadamente dos tercios de los pacientes en el grupo de preservación de órgano conservaron la laringe, y su supervivencia fue equivalente a los pacientes tratados inicialmente con laringectomía total. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre pacientes tratados inicialmente con laringectomía total respecto a los que recibieron quimioterapia y radioterapia de inducción. Sin embargo, la tasa de recidiva local fue mayor en el grupo experimental comparado con aquellos que recibieron la terapia estándar (laringectomía total), y la tasa de metástasis a distancia fue mayor en que los que no recibieron quimioterapia.

Aunque este estudio proporcionó la base para el uso rutinario de quimioterapia neoadyuvante para intentar preservar la laringe, no precisó las directrices para su uso. Algunos creyeron que la QT actuó como selector para tumores radiosensibles que no requerían cirugía para curarlos. Otros pensaron que la QT provocó un efecto de muerte celular que, cuando se añade a los efectos de la RT, hicieron la cirugía innecesaria. Actualmente, otros piensan que ambos efectos son factibles.

En 1991, el Radiation Therapy Oncology Group inició un estudio prospectivo randomizado (RTOG 91-11) para evaluar estas teorías e intentar mejorar los resultados. A demás del grupo de quimioterapia neoadyuvante, se incluyó otro grupo de quimioterapia y radioterapia concomitante para intentar disminuir la elevada tasa de recidiva asociada con la terapia neoadyuvante en el estudio de Wolf y cols.¹⁴ Se incluyó un tercer grupo de estudio de tratamiento con radioterapia sola. En la siguiente tabla se pueden observar los tres brazos del tratamiento.

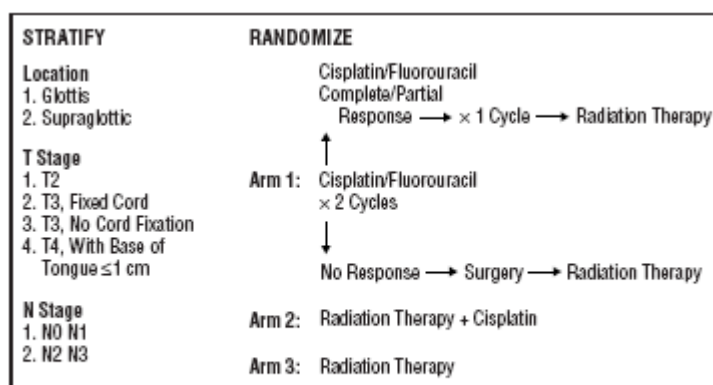


Figure 1. Study schema for the Radiation Therapy Oncology Group 91-11 trial providing the stratification variables and treatment arms.

Los análisis preliminares de este estudio presentados en 2001 en la Sociedad Americana de Oncología Clínica, encontraron una tasa más elevada de preservación del órgano en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante; sin embargo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los 3 grupos.

Aunque el objetivo del tratamiento no quirúrgico era la preservación del habla y de la deglución, el tratamiento fracasó en muchos pacientes, que requirieron laringectomía total de rescate. La morbilidad de la laringectomía total en pacientes refractarios al tratamiento no quirúrgico no estaba bien definida en la literatura. A demás, no estaba claro el impacto del tipo inicial de tratamiento del cáncer sobre la morbilidad y la supervivencia de los pacientes que requieren laringectomía total de rescate.

A pesar de su amplio uso, son escasos los estudios que analizan de forma específica los resultados obtenidos con cirugía de rescate tras el fracaso loco-regional del tratamiento con CCRT^{13, 15, 16}.

El objetivo del trabajo de **Tan y cols.**¹³ a este respecto fue recoger datos sobre pacientes con fracaso del tratamiento primario con CCRT sin metástasis a distancia y que han recibido cirugía de rescate o simplemente tratamiento paliativo. Los objetivos eran: (1) Identificar los factores predictivos para clasificar a los pacientes en los distintos grupos pronósticos de supervivencia tras la cirugía de rescate; (2) estudiar el curso clínico de los pacientes que recibieron tratamiento paliativo y (3) analizar los resultados funcionales de los dos grupos de pacientes.

A partir de la revisión de los resultados obtenidos en un grupo de 38 pacientes a los que se les realizó cirugía de rescate tras CCRT, Tan y cols¹³ identificaron tumores en estadio IV al inicio y recidivas locales o regionales como factores independientes de supervivencia tras cirugía de rescate.

Los autores proponen la posibilidad de usar estos dos factores predictivos para estratificar los pacientes en tres grupos pronósticos: aquellos con ambos factores (pronóstico muy pobre), sólo un factor (pronóstico intermedio), y ningún factor (buen pronóstico).

- Los resultados oncológicos:

La media de supervivencia para el grupo de cirugía de rescate fue significativamente superior, de 19.4 meses comparado con 4.3 meses del grupo de tratamiento paliativo.

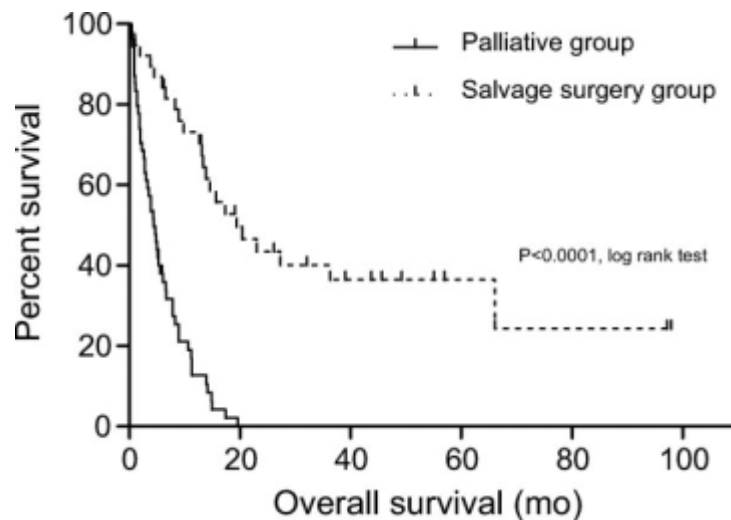


FIGURE 1. Overall survival rates for 38 patients with salvage surgery versus 55 patients with palliative treatment.

- Factores pronósticos clínicos y estratificación de riesgo:

El estadio inicial y el fracaso local o regional se relacionaron significativamente con el descenso de la supervivencia tras la cirugía de rescate. Por el contrario, la edad, la localización inicial del tumor y el tiempo de fracaso del tratamiento no se asociaron con un descenso de la supervivencia.

Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes que siguieron tratamiento con cirugía de rescate en función del estadiaje inicial de la enfermedad y el tipo de recidiva, así como una variable pronóstica derivada de las anteriores.

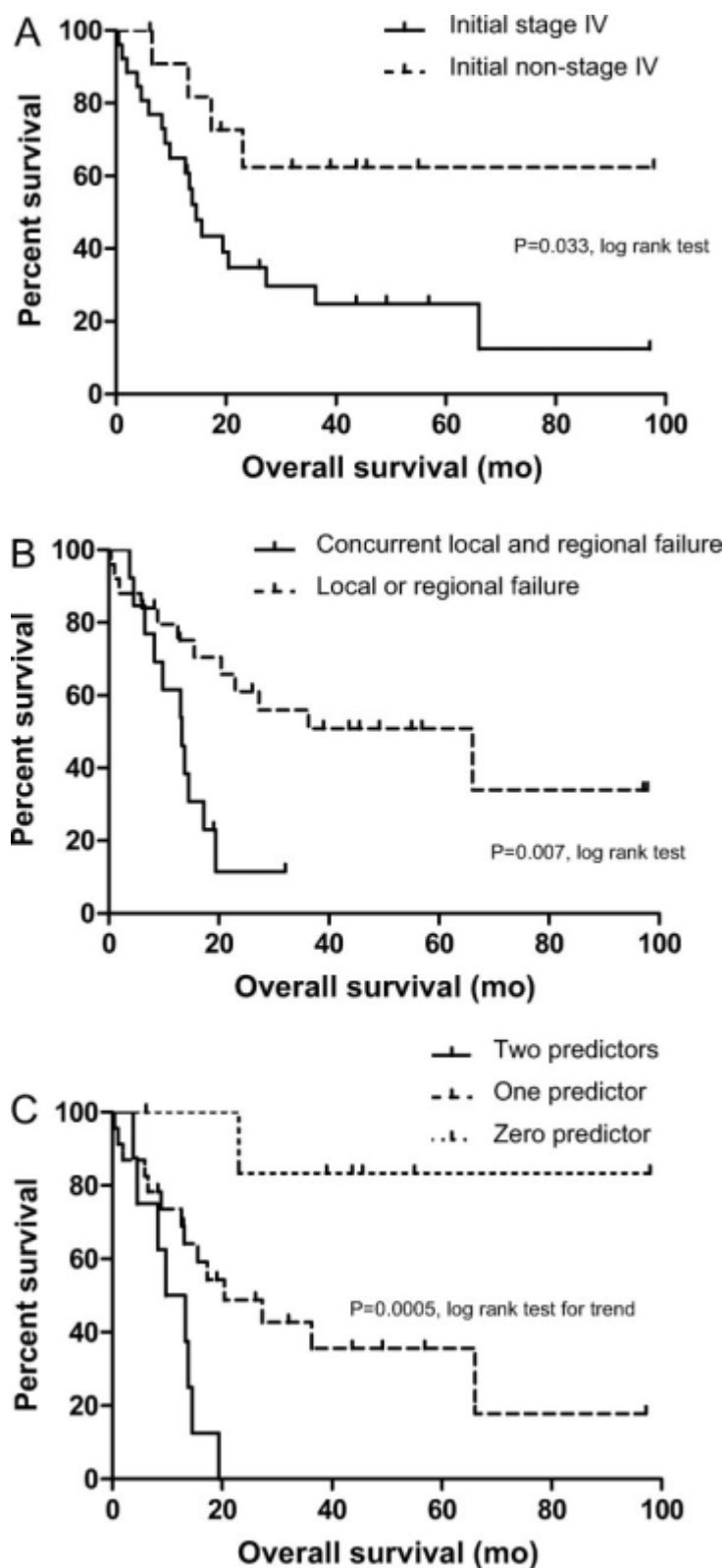


FIGURE 2. Overall survival rates in patients with initial stage IV versus initial nonstage IV disease (A), concurrent local and regional failure versus local or regional failure (B), and 2 versus 1 versus none of the presalvage predictors (C).

Según Tan y cols.¹³ los pacientes pueden ser clasificados en 3 grupos distintos de pronóstico tras la cirugía de rescate usando estos 2 factores independientes. (Figura 2C)

Las medias de supervivencia a los 2 años de pacientes con ambos, uno o ninguno de los factores clínicos predictivos fueron significativamente diferentes (0%, 49% y 83% respectivamente).

Basado en estos dos factores predictivos independientes (estadio inicial y recidiva local o regional) los pacientes pueden dividirse en 3 grupos pronósticos. Aquellos con ambos factores (pronóstico muy malo), sólo un factor (pronóstico intermedio) y ninguno de los factores (pronóstico bueno). Esta clasificación puede ayudar a los médicos a definir las indicaciones de la cirugía de rescate en este grupo de pacientes.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la cirugía de rescate para la persistencia o recurrencia de enfermedad tras CCRT es factible y que la supervivencia post cirugía depende del estadio inicial de la enfermedad y de la localización del fracaso del tratamiento. Para pacientes sometidos a cirugía de rescate, el estadio inicial de la enfermedad es un factor independiente para la supervivencia postcirugía. La recidiva local o regional es otro factor predictivo independiente de la supervivencia.

Weber y cols.¹⁵ realizaron un análisis de los pacientes incluidos en el RTOG 91-11 para determinar la morbilidad quirúrgica y supervivencia en función del su tratamiento inicial.

Las estrategias no quirúrgicas para mejorar el control del cáncer han intentado tratamientos intensivos. Estos tratamientos incluyen RT fraccionada, QT intravenosa concomitante y RT y también QT intraarterial intensiva y RT. Mientras que este tratamiento intensivo puede incrementar el control regional, el tratamiento inicial aún fracasaba en muchos pacientes que requerían laringectomía total de rescate. Tras el tratamiento de preservación del órgano, los factores que afectan al control de la enfermedad, supervivencia, morbilidad perioperatoria y mortalidad de los pacientes que requieren laringectomía total de rescate no estaban bien definidos.

Las terapias más agresivas producen efectos perjudiciales a los tejidos sanos. Estos incluyen disminución de la vascularización y aumento en la fibrosis que disminuye la oxigenación tisular y altera la cicatrización de las heridas¹⁷. La laringectomía total de rescate tras RT convencional está asociada a aumento del riesgo de complicaciones de la herida y sistémicas^{18, 19}. En la amplia revisión de Goodwin¹¹ de complicaciones tras laringectomía total de rescate para los tumores del tracto aerodigestivo superior, la tasa mayor de complicaciones fue del 27%, oscilando entre el 5% y el 48%. Sassler y cols.²⁰ revisaron la incidencia de complicaciones postoperatorias en pacientes que requirieron laringectomía total de rescate tras QT con o sin RT. De 18 pacientes que requirieron laringectomía total de rescate, 11 (61%) desarrollaron complicaciones mayores de la herida y el 50% tuvieron fistulas faringocutánea.

En el estudio de Weber y cols¹⁵ en que se analizaron los resultados de 114 pacientes sometidos a una laringectomía de rescate, la incidencia de fístula faringocutánea en función del tipo de tratamiento previo osciló entre el 15% y

30%. La razón de esta baja tasas de incidencia de fístula no está clara, y según los autores puede estar relacionada con la gran experiencia acumulada por los cirujanos acostumbrados a tratar los tejidos irradiados.

Los autores, igual que Lavertu y cols.²¹, no encontraron que la tasa de complicaciones de la herida aumentara directamente con la duración desde el fin del tratamiento hasta la laringectomía total de rescate.

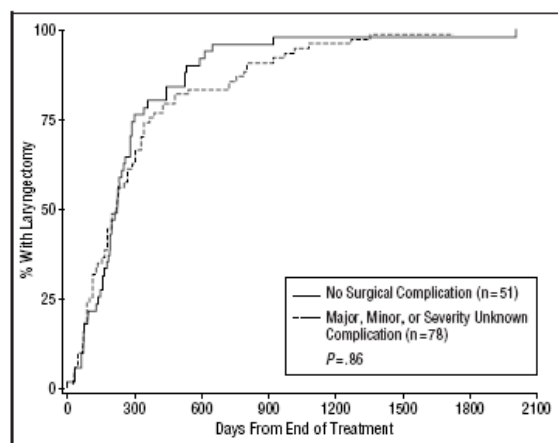


Figure 2. Surgical complications as a function of time to laryngectomy.

Dado que la fibrosis y la disminución de la vascularización tisular se espera que aumente con el tiempo, la correlación parecía interesante. Las razones pueden ser multifactoriales y pueden incluir una mejora de la nutrición a través del tubo de gastrostomía y el aumento de cautela de los cirujanos a la hora de tratar los tejidos blandos y un cierre meticuloso de la faringe en los pacientes irradiados²⁰.

La mortalidad quirúrgica de este estudio fue similar o menor que la obtenida por otros autores. En el meta-análisis de Goodwin¹¹ de 7 series publicadas de laringectomía total de rescate que incluían 718 pacientes, la tasa media de mortalidad perioperatoria era de 5.2% (rango, 0%-18%). La causa de muerte tras laringectomía total de rescate puede ser secundaria a complicaciones sistémicas o de la herida. La mortalidad relacionada con la herida es debida a sepsis o a rotura de carótida secundaria a fístula faringocutánea. Las complicaciones sistémicas más frecuentes que contribuyen a la mortalidad perioperatoria son complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares.

La tasa de supervivencia a 24 meses del 72% de los pacientes que requirieron laringectomía total de rescate fue menor que la de los pacientes que se mantuvieron libres de enfermedad en el lugar del tumor primario.

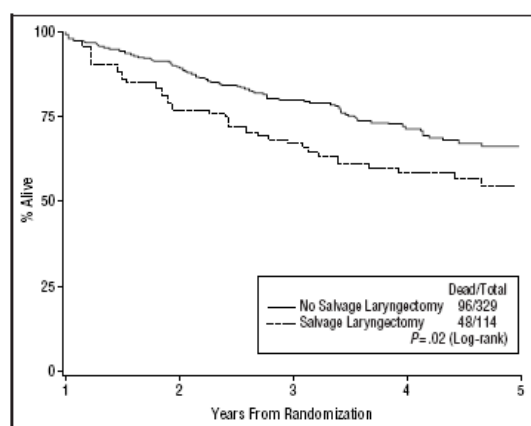


Figure 3. Overall survival of all patients surviving at least 1 year, comparing patients who underwent salvage total laryngectomy with those who did not. (Patients requiring laryngectomy for reasons other than cancer recurrence are included in the no laryngectomy group.)

En este estudio, la supervivencia tras laringectomía total de rescate fue independiente del tipo de tratamiento inicial.

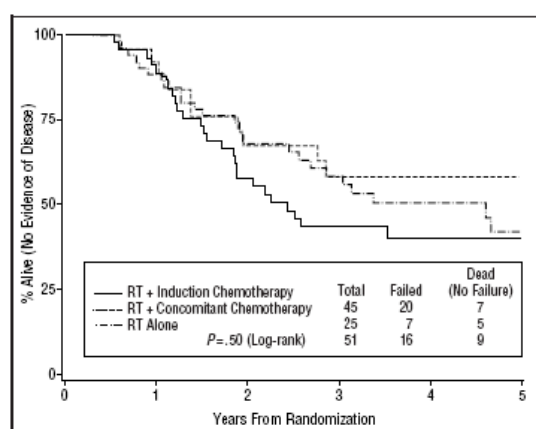


Figure 5. Disease-free survival of patients undergoing salvage total laryngectomy as a function of their initial treatment. There was no statistically significant difference among the 3 treatment arms.

Conclusiones: la preservación del órgano en el cáncer de laringe avanzado se considera una alternativa viable a la laringectomía total. Aunque la laringectomía total de rescate es necesaria en un tercio de los pacientes tratados con quimioradioterapia de inducción o RT sola, pocos pacientes requieren laringectomía total de rescate cuando el tratamiento inicial es quimioterapia y radioterapia concomitante.

Además, sólo el 5% de los pacientes requerirán laringectomía para tratamiento relacionado a los efectos tóxicos como necrosis por radiación o aspiración. La complicación más común tras laringectomía total de rescate es la fístula

faringocutánea. La incidencia de fístula es independiente del tiempo de intervalo entre el tratamiento inicial y la laringectomía total de rescate o del tipo inicial de tratamiento. Muchas fístulas se resuelven con curas de la herida locales y no están asociadas a una mortalidad perioperatoria excesiva. El control loco-regional es excelente tras la laringectomía total de rescate. Tras el tratamiento no quirúrgico del cáncer de laringe, la supervivencia de los pacientes que requirieron laringectomía total de rescate es más baja que los pacientes que permanecieron libres de enfermedad en el lugar primario.

Furuta y cols.²² realizaron un estudio comparando la tasa complicaciones de laringectomía total en pacientes dependiendo del tratamiento preoperatorio.

La radiación pre-operatoria afecta la cicatrización de las heridas e incrementa el riesgo de complicación de las heridas. Aunque el efecto de la quimioterapia en la cicatrización de las heridas es controvertido, la combinación de quimioterapia y radioterapia tiene un efecto aditivo negativo. Las publicaciones concernientes a complicación de las heridas tras laringectomía de rescate tras quimioradioterapia son también controvertidos. Algunos autores han observado una asociación entre la quimioradioterapia y un aumento de las complicaciones quirúrgicas^{8, 20}, mientras que otros no encuentran diferencias significativas en la tasa de complicaciones entre los grupos de radioterapia sola y quimioradioterapia^{15, 21}. Sin embargo, la tasa de complicaciones varía dependiendo del tipo de complicaciones evaluadas, factores relativos al paciente y del protocolo de quimioradioterapia. En este estudio, se realizaron 3 grupos de pacientes con T2 y T3 de cáncer laríngeo de acuerdo con el tratamiento pre-operatorio recibido.

El grupo I sin radioterapia o CCRT, el grupo II con radioterapia sola y el grupo III con bajas dosis de quimioterapia (carboplatino, cisplatino y docetaxel). A muchos pacientes con enfermedad residual o recurrente tras el fin de la CCRT se les realizó laringectomía total. Se analizaron las complicaciones de la laringectomía total retrospectivamente en cada grupo.

La laringectomía total se realizó junto con disección cervical en el 41% de pacientes. La reconstrucción faríngea se realizó mediante cierre primario en 78/86 pacientes, con colgajo musculocutáneo de pectoral mayor en 3 casos, un colgajo radial libre en otros tres, un colgajo de yeyuno en un caso y un colgajo libre ileocecal en otro caso. El colgajo de pectoral mayor se interpuso entre la neofaringe y el colgajo cutáneo para reforzar el cierre primario de la laringe.

Se clasificaron las complicaciones postoperatorias en sistémicas (médicas) o locales (relacionadas con la herida). Las complicaciones locales mayores se definieron como fístula faringocutánea que causó una estancia hospitalaria mayor de 8 semanas o que fueron cerradas mediante cirugía; sangrado que requirió reintervención quirúrgica e infección de la herida o necrosis cutánea que causaron una estancia hospitalaria mayor de 8 semanas. Las complicaciones menores fueron autolimitadas, tratadas con cuidados locales de la herida. Las complicaciones sistémicas fueron neumonía, fallo renal, sepsis o infarto de miocardio.

Se observó una considerable diferencia (no estadísticamente significativa) de la incidencia de complicaciones mayores de la herida entre los grupos I y III (14% vs 29.4%), pero no entre los grupos II y III. En pacientes con estadios III/IV, se observó un aumento significativo de la incidencia de complicaciones de la herida en el grupo III comparado con el grupo I. La incidencia de fístulas faringocutáneas en el grupo III (23.5%) fue mayor que la incidencia en el grupo I y grupo II, pero la diferencia no fue significativa. Se realizó cirugía de reconstrucción faríngea en 5 de 8 pacientes del grupo III con fístulas faringocutánea mientras que ningún paciente en el grupo I requirió cirugía reconstructiva. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones menores de la herida entre los tres grupos.

Conclusión: se observó un aumento de las complicaciones en pacientes en los que se realizó laringectomía de rescate tras dosis bajas de CCRT comparados con la incidencia de complicaciones en pacientes que no recibieron CCRT. Pacientes con fístulas faringocutáneas tras CCRT tienden a necesitar reintervención quirúrgica para reconstrucción y también tienden a necesitar periodos más largos hasta la iniciación de dieta oral. El aumento de incidencia de complicaciones de la herida debe tomarse en cuenta a la hora de realizar CCRT y cirugía de rescate en carcinomas laríngeos.

Richey y cols.¹⁶ presentaron los resultados obtenidos en un grupo de 38 pacientes con tumores primarios en cavidad oral (n=8), orofaringe (n=16), hipofaringe (n=2) y laringe (n=12) tratados con CCRT sometidos a cirugía de rescate tras recidiva local o regional.

El tratamiento de HNSCC con preservación del órgano ha aumentado en los últimos 10 años, y es todavía un foco activo de estudio. Cuando se incrementa la preservación del órgano, la supervivencia no se afecta²³⁻²⁵.

Más recientemente la quimioterapia concomitante ha aumentado para el tratamiento de los cánceres resecables avanzados para intentar la preservación del órgano. La quimioterapia se administra concomitante con radioterapia con la finalidad de evitar la necesidad de cirugía. La quimioradioterapia produce mayor preservación del órgano que la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia²⁶. Sin embargo, parece no proporcionar una mayor supervivencia cuando se compara con otras formas de tratamientos²⁶⁻²⁸. Estudios previos han publicado tasas de complicaciones asociadas a la cirugía de rescate tras el intento de preservar el órgano en el tratamiento de HNSCC de entre el 39% hasta el 61%^{11, 20, 21}.

Cuando se utiliza el tratamiento de preservación del órgano con quimioradioterapia, el rol de la cirugía no está estandarizado. Algunos cirujanos realizan la disección cervical post-tratamiento en pacientes con enfermedad ganglionar avanzada, si el primario está controlado. Otros ofrecen la disección cervical sólo si persisten alteraciones clínicas o radiológicas sospechosas. Si la enfermedad primaria o cervical no está controlada por la quimioradioterapia inicial, entonces se ofrece la cirugía de rescate para aquellas enfermedades resecables. Hay poco datos clínicos de supervivencia de pacientes con HNSCC

avanzado en los que fracasa la quimioradioterapia concomitante y posteriormente se realiza cirugía de rescate.

Como resultados muestran que de un total de 204 pacientes que recibieron quimioradioterapia primaria comitante, 55 tuvieron persistencia de enfermedad o recurrencias. Estos se sometieron a cirugía de rescate. De estos 55, el 32% no presentó recurrencia de la enfermedad. El resto presentó recurrencia con metástasis a distancia con o sin afectación locoregional. La media de supervivencia libre de enfermedad fue de 9 meses. Y la media de supervivencia fue de 16,6 meses. Aquellos que inicialmente presentaron enfermedad N3 tuvieron significativamente menor supervivencia cuando se comparó con los que no tenían N3.

Aquellos pacientes con márgenes positivos o extensión extranodal mostraron tendencia hacia una peor supervivencia comparados con aquellos sin enfermedad extranodal o márgenes negativos, pero sin significancia estadística.

La morbilidad quirúrgica fue del 24%, que incluía: disfagia post-operatoria, dehiscencia de herida que requirió nueva intervención, fallo respiratorio, fístula mucocutánea, delirio, sangrado por varices esofágicas que requirió cirugía y sepsis postoperatoria.

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la aparición de morbilidad quirúrgica y la edad, localización o estadio.

La supervivencia del 27% a los 2 años en este estudio es más baja que la supervivencia en estudios similares. Los pacientes de este estudio eran predominantemente HNSCC avanzados, en estadios II y IV en la presentación inicial.

Varios estudios han publicado tasas de complicaciones asociadas a la cirugía de rescate seguida de varios tratamientos de preservación del órgano para HNSCC del 46 al 61%^{11, 20, 21}. En estos estudios, las mayores complicaciones se presentaron más frecuentemente en la cirugía del lugar primario cuando lo comparamos con la disección cervical. La morbilidad más frecuente fueron las fístulas mucocutáneas y la dehiscencia de herida. La morbilidad del estudio de Richey y cols.¹⁶ fue del 24% incluyendo serias complicaciones que requirieron tratamientos posteriores. En este estudio no hubo correlación estadísticamente significativa entre el lugar de la cirugía de rescate y la aparición de morbilidad quirúrgica.

Conclusiones: los pacientes que inicialmente presentaron enfermedad N3 tienen un peor resultado tras la cirugía de rescate. El 24% de los pacientes sufrieron morbilidad postoperatoria grave. Aunque la cirugía de rescate en este grupo de pacientes ofrece la única posibilidad de cura, esta posibilidad es muy mínima. Ofrece una oportunidad para el control locoregional, sin embargo muchos de estos pacientes mueren de metástasis a distancia. Los pacientes y los médicos deben tener unas expectativas realistas con respecto a los resultados y los pacientes deben ser bien informados antes de realizase este

tratamiento. Se necesitan más estudios prospectivos con controles a largo tiempo para investigar la supervivencia de esta población.

Morgan y cols.²⁹ evaluaron la frecuencia de complicaciones en la herida en pacientes tratados quirúrgicamente tras la CCRT.

La literatura actual describe complicaciones quirúrgicas tras CCRT desde el 24% al 61%.

- Complicaciones en el lugar del tumor primario:

En este estudio de Morgan y cols.²⁹, de 133 pacientes, el 10% requirieron cirugía de rescate del tumor primario por persistencia o recurrencia de la enfermedad. Las complicaciones se resumen en la siguiente tabla.

Complication Type	Procedures, No. (%) (n = 50)
Major complications	
Pharyngocutaneous fistula	2 (4)
Chylous fistula with exposed carotid*	1 (2)
Total major complications	3 (6)
Minor complications	
Wound infection†	2 (4)
Seroma	0
Skin flap necrosis	0
Total minor complications	2 (4)
Total complications‡	5 (10)

*Occurred in patient who underwent isolated neck dissection.

†One occurred separately in a patient with pharyngocutaneous fistula.

‡A total of 4 (11%) of 38 patients had complications.

Complication Type	Complications, No. (%) (n = 13)
Major complications	
Pharyngocutaneous fistula	2 (15)
Total major complications	2 (15)
Minor complications	
Wound infection*	2 (15)
Seroma	0
Skin flap necrosis	0
Total minor complications	2 (15)
Total complications†	4 (31)

*One occurred separately in patient with pharyngocutaneous fistula.

†A total of 3 (23%) of 13 patients had complications.

El 23% presentó complicaciones y de éstos, 2 pacientes (15%) presentaron complicaciones mayores. Un paciente desarrolló fístula faringocutánea tras laringectomía total, que fue reconstruida con un colgajo muscular de esternocleidomastoideo. Otro paciente requirió un colgajo musculocutáneo de

pectoral mayor para reparar la fístula faringocutánea tras laringofaringectomía total.

Otro paciente presentó infección aislada de la herida tras laringectomía total, que se resolvió con tratamiento conservador.

- Complicaciones a nivel del vaciamiento cervical:

De 131 pacientes, en el 24% se les realizó disección cervical debido a persistencia de la enfermedad, estadio inicial N2 o mayor, enfermedad recurrente o electiva como parte de la cirugía de rescate del tumor primario. Se observó una sola complicación (3%) de estos 32 pacientes. Este paciente desarrolló fístula quilosa asociada a exposición de arteria carótida. Se le realizó un colgajo musculocutáneo de pectoral mayor que evolucionó sin complicaciones. No hubo ningún caso de infección de la herida, seroma, o necrosis del colgajo cutáneo entre los pacientes con disección cervical.

La siguiente tabla clasifica los procedimientos realizados de acuerdo con el tipo de herida en el estudio de Morgan y cols.²⁹

Wound Type	No. of Wounds	Complications, No. (%)
Clean (neck dissection only)	25	1* (4)
Clean-contaminated		
Primary site without neck dissection	6	3 (50)
Primary site with neck dissection	7	0
Total clean-contaminated	13	3† (23)

*Chylous fistula with exposed carotid.

†Two pharyngocutaneous fistulas and 1 minor wound infection.

Para las heridas limpias (disección cervical sola) la tasa de complicaciones fue del 4%. La tasa de complicaciones en heridas limpias-contaminadas (resección del tumor principal con o sin disección cervical) fue del 23 %.

Como era esperable, la disección cervical tiene menor tasa de complicaciones que la cirugía de rescate del lugar del tumor primario. Hay pocos estudios que evalúen la tasa de complicaciones de la disección cervical aislada. Conley³⁰ describió una tasa de complicaciones de la disección cervical del 5%, mientras que Bland y cols.³¹ describieron una tasa de complicaciones del 38% en 132 disecciones cervicales. De 50 complicaciones observadas en esta serie, 47 estaban localizadas en el cuello, la mayoría se presentaron como necrosis del colgajo cutáneo, infecciones de herida o seromas. Ningún paciente había recibido quimioterapia o radioterapia. En 1998, Boyd y cols.³² describieron 28 pacientes con N2/N3 de enfermedad cervical a los que se les realizó disección cervical tras radioterapia, 4 (14%) de los cuales presentaron complicaciones. Revisando pacientes que previamente fueron tratados con radioterapia o quimioterapia, Davidson y cols.³³ publicaron complicaciones sistémicas y/o de la herida en 13 (38%) de 34 pacientes y 15 (37%) de 41 disecciones cervicales.

La diferencia de complicaciones entre el grupo de tratamiento con radioterapia aislada y el grupo de quimioterapia no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Cuando se dividen las complicaciones entre complicaciones de la herida o complicaciones sistémica, las complicaciones de la herida ocurren en 8 (24%) de 34 pacientes y 9 (22%) de 41 disecciones cervicales. En este estudio no se realizó distinción entre las complicaciones mayores o menores de las heridas.

Conclusiones: Morgan y cols.²⁹ concluyen que los hallazgos de su estudio coinciden con otros estudios^{21, 33, 34} y muestran tasas aceptables de complicaciones quirúrgicas de la herida tras los protocolos de preservación del órgano usando intensas dosis de quimioterapia y radioterapia.

Según Yom y cols.³⁵ la cirugía tras radioterapia es factible en manos experimentadas, con una tasa de complicaciones aceptable y con buenos resultados. Sin embargo, a mayor retraso en la detección de la recidiva en un campo irradiado, hay una disminución del éxito de la cirugía de rescate y un aumento de los efectos nocivos de la radioterapia que producen morbilidad quirúrgica.

De 54 pacientes del estudio, a 34 se les realizó disección cervical con o sin cirugía del lugar del tumor primario realizado entre el día 24 y el 102 después de finalizar la radioterapia. Observaron 5 complicaciones relacionadas con la disección cervical. Hubo 3 casos de dehiscencia de herida tratada con manejo conservador, y una requirió revisión del colgajo. Hubo un caso de exposición de la arteria carótida debido a la dehiscencia de la herida que requirió cobertura con un colgajo miocutáneo de pectoral mayor. Hubo 3 casos de complicaciones menores debidas a infección y 2 casos con alto grado de constricción de hipofaringe y esófago, y uno de estos pacientes requirió múltiples dilataciones. Globalmente, hubieron 5 complicaciones de 36 disecciones cervicales (13.8%) y 3 complicaciones como resultado de 14 cirugías de rescate del tumor primario (21.4%).

En este estudio las complicaciones tras la cirugía de rescate en tejidos que recientemente habían recibido dosis definitivas de radioterapia son aceptables y muchas se resolvieron con tratamiento conservador. Se cree que entre las 4 y 8 semanas entre el fin de la radioterapia y la cirugía es cuando se ha resuelto la mayoría de la inflamación aguda y la toxicidad aguda de mucosas y la fibrosis y toxicidad crónica es mínima.

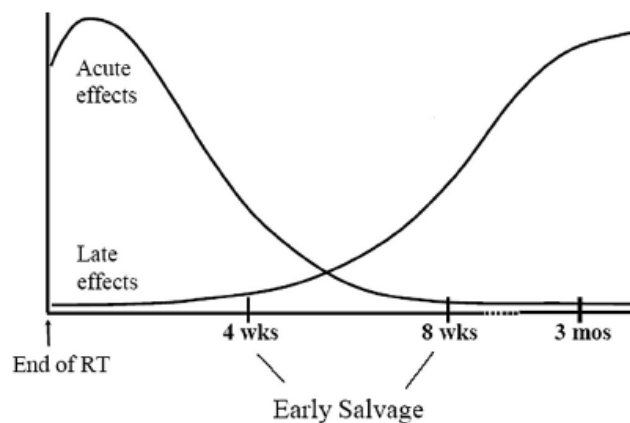


FIGURE 5. The restaging window of opportunity, when acute inflammatory response begins to wane and before long-term soft tissue damage is maximal.

El intervalo de resolución de los efectos agudos de la radioterapia pueden variar dependiendo la intensidad del tratamiento con radioterapia: radioterapia diaria, fraccionada o quimioradioterapia. En este estudio se demuestra que la cirugía de rescate precoz dentro del tiempo apropiado ofrece una aceptable tasa de complicaciones, así como también se demuestra en otras series³⁶.

Según los autores, el relativamente bajo índice de complicaciones puede ser disminuido con el uso precoz de sondas de gastrostomía de alimentación, práctica que está siendo utilizada cada vez más ampliamente en tratamientos intensivos de radioterapia para minimizar los potenciales déficits nutricionales³⁷.

Conclusiones: en pacientes con tumores resecables T3/4 una reestadificación clínica, radiológica y patológica a los 1 o 2 meses tras el fin de la radioterapia proporciona la oportunidad de un rescate quirúrgico precoz en aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento en el lugar del tumor primario. Esta práctica produce una mayor tasa de control local y de supervivencia.

3. HIPOTESIS

En nuestro centro, la cirugía de rescate tras el fracaso loco-regional en pacientes sometidos a tratamiento con quimioradioterapia consigue unos resultados oncológicos y funcionales adecuados, similares a los resultados publicados por otros autores en lo que se refiere a la supervivencia, tasa de complicaciones, mortalidad y tasa de recidiva local o regional.

La clasificación propuesta por Tan y cols.¹³, basada en el estadio inicial del tumor y de la localización de la recidiva como factores independientes de la supervivencia tras la cirugía de rescate, se puede utilizar para dividir a los pacientes en tres grupos pronósticos.

4. OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es revisar nuestra experiencia en la evolución de los pacientes tras una recidiva local o regional de la enfermedad tras un tratamiento con quimioradioterapia concomitante en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello avanzados, y analizar los resultados conseguidos con un tratamiento quirúrgico de rescate en este grupo de pacientes. Pretendemos además llevar a cabo una validación externa del sistema de estadiaje propuesto por Tan y cols.¹³ en nuestra cohorte de pacientes tratados cirugía de rescate.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo basado en la información obtenida en una base de datos que recoge datos epidemiológicos, tratamiento, resultado y seguimiento de todos los pacientes con tumor de cabeza y cuello de nuestro hospital³⁸.

Desde Enero de 1999 a Diciembre de 2006, 218 pacientes con HNSCC recibieron tratamiento CCRT con platino. Excluimos dos pacientes perdidos en el seguimiento sin evidencia de recidiva durante los dos primeros años. Este estudio incluye 216 pacientes con avanzado HNSCC, tratado con CCRT, y con un mínimo seguimiento de dos años.

El tratamiento de CCRT consistió habitualmente en la administración de radioterapia a dosis de 2 Gy diarios durante cinco días a la semana en régimen de normofraccionamiento asociado a tres ciclos de cis-platino 80-100 mg/m² administrados cada tres semanas. De los 216 casos, 110 (51%) iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción consistente en la administración de tres ciclos de cis-platino 100 mg/m² seguidos de infusión continua de 5-fluoracilo 5.000 mg/m². En 23 pacientes la quimioterapia neoadyuvante incluyó docetaxel 75 mg/m².

Como parte del tratamiento inicial, 58 pacientes fueron sometidos a un vaciamiento ganglionar cervical. En 54 de ellos el vaciamiento fue realizado después del tratamiento con CCRT, y en 4 durante el intervalo entre la quimioterapia de inducción y el tratamiento con CCRT.

Hasta el momento de cierre del estudio, con un periodo mínimo de seguimiento de dos años, 134 pacientes (62%) mantuvieron un control local, regional y a distancia de su enfermedad. Apareció una recidiva local aislada del tumor en 28 casos (13%), una recidiva ganglionar aislada en 14 (6,5%), y una recidiva conjunta local y regional en 28 (13%). Finalmente, 12 pacientes presentaron metástasis a distancia como única localización de recidiva de la enfermedad.

De los 70 pacientes con recidiva local y/o regional, 38 (54%) no se consideraron candidatos a tratamiento de rescate, y 32 pacientes (46%) siguieron un tratamiento de repesca quirúrgica con intención curativa.

La **Tabla 1** muestra la distribución de los pacientes con recidiva local y/o regional del tumor en función de diferentes variables epidemiológicas y relacionadas con la extensión local del tumor.

Tabla 1. Características de los pacientes con recurrencia local y/o regional tras tratamiento con quimiorradiación concomitante (ICT, induction chemotherapy; CCRT, concomitant chemoradiotherapy).

		Pacientes con cirugía de rescate	Pacientes sin cirugía de rescate	valor p
Sexo	Masculino	30 (47%)	34 (53%)	0.681
	Femenino	2 (33%)	4 (67%)	
Edad media en la presentación (rango)		55.8 (38-78)	58.3 (41-81)	0.804
ECOG Inicial	1	28 (49%)	29 (51%)	0.231
	2 to 4	4 (31%)	9 (69%)	
Localización del tumor	Cavidad oral	3 (30%)	7 (70%)	0.088
	Orofaringe	14 (40%)	21 (60%)	
	Hipofaringe	5 (42%)	7 (58%)	
	Laringe	10 (77%)	3 (23%)	
T Inicial	T2	6 (67%)	3 (33%)	0.026
	T3	17 (59%)	12 (41%)	
	T4	9 (28%)	23 (72%)	
N Inicial	0	7 (54%)	6 (7%)	0.520
	1	3 (43%)	4 (57%)	
	2	20 (49%)	21 (51%)	
	3	2 (22%)	7 (78%)	
Estadio Inicial	III	5 (62%)	3 (38%)	0.455
	IV	27 (43%)	35 (57%)	
Tiempo medio de recidiva (rango)		0.83 (0.2-4.0)	1.33 (0.4-4.9)	0.039
Tratamiento	ICT+ CCRT	16 (44%)	20 (56%)	0.510
	CCRT	16 (47%)	18 (53%)	
Localización de la recidiva	Local	14 (50%)	14 (50%)	0.407
	Regional	8 (57%)	6 (43%)	
	Local y regional	10 (36%)	18 (64%)	

Los pacientes fueron controlados cada dos meses durante los dos primeros años, cada tres o cuatro meses hasta los cinco años, y posteriormente cada 6 meses. Dos pacientes se encontraban vivos con enfermedad loco-regional en el momento de cierre del estudio, y fueron considerados como fallecidos como consecuencia de la evolución del tumor con fecha del último control.

El resultado oncológico se determinó calculando la supervivencia ajustada desde el momento del diagnóstico de la recidiva local y/o regional. Se evaluó la supervivencia de los pacientes en función de la edad, la localización del tumor, es estadio inicial del tumor, localización de la recidiva (local y/o regional), tiempo de la recidiva, y de acuerdo con la estratificación de los pacientes propuesta por Tan y cols.¹³.

El análisis multivariante se realizó usando el Test de Chi-cuadrado o de Test de Fisher para las variables categóricas, y el Test de Student's o Test de Mann-Whitney para datos continuos. Las curvas de supervivencia fueron estimadas usando el Método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la supervivencia fueron comparadas usando el test de log-rank.

6. RESULTADOS

Grupo de cirugía de rescate

La **tabla 2** muestra el tipo de cirugía de rescate realizado a nivel local para los 24 pacientes que sufrieron un fracaso local (n=24), y el tipo de cirugía a nivel regional para los pacientes que sufrieron una recidiva regional (n=18). En 6 de los pacientes con una recidiva exclusiva del tumor a nivel regional, el vaciamiento cervical de rescate fue seguido por un tratamiento adyuvante con radioterapia (n=3) o CCRT (n=3).

Tabla 2.

Local	Laringectomía total	6
	Laringectomía total + faringectomía total/parcial	5
	Laringofaringoesofagectomía total	1
	Glosectomía total/subtotal	6
	Glosectomía total con Laringectomía total	1
	Bucofaringuectomía con hemimandibulectomía	4
	Bucofaringuectomía sin hemimandibulectomía	1
Regional	Dissección radical de cuello	13
	Dissección funcional o selectiva de cuello	5

De los 6 pacientes que fueron tratados con una laringectomía total, se requirió una reconstrucción con un colgajo miocutáneo de pectoral mayor en un paciente en el cual se realizó una exéresis de la piel cervical anterior. De los 5 pacientes tratados con una laringofaringectomía, se requirió la reconstrucción de la hipofaringe en tres ocasiones, utilizándose en los tres casos un colgajo miocutáneo de pectoral mayor. El paciente tratado con una laringofaringoesofagectomía se reconstruyó con una gastroplastia y un colgajo miocutáneo de pectoral mayor.

Finalmente, los 12 pacientes en los cuales se llevó a cabo cirugía sobre la cavidad oral y la orofaringe requirieron una reconstrucción quirúrgica, realizada con un colgajo musculocutáneo libre de recto abdominal en diez casos, un colgajo fasciocutáneo anterolateral de muslo (ALTF) en un caso, y un colgajo miocutáneo de pectoral mayor en otro caso. En dos pacientes se utilizó

además un colgajo osteocutáneo libre de peroné para reconstruir la continuidad mandibular. Un paciente tratado exclusivamente con un vaciamiento cervical radical requirió un colgajo miocutáneo de pectoral para cubrir los vasos carotídeos.

Un 56% de los pacientes requirieron algún tipo de reconstrucción: un 71% (17/24) de los pacientes en los que se realizó una exéresis sobre la localización primaria del tumor, y un 12.5% (1/8) de los pacientes tratados de forma exclusiva con un vaciamiento cervical. Los tipos de reconstrucción empleados incluyeron colgajos miocutáneos de pectoral mayor en 7 pacientes y colgajos libres en 11 pacientes.

No se produjo ningún caso de mortalidad postoperatoria. Un total de 9 pacientes presentaron complicaciones relacionadas con la cirugía de rescate. Las complicaciones aparecieron de forma exclusiva en los pacientes en los que se realizó cirugía sobre la localización primaria del tumor.

La complicación más frecuente fue la dehiscencia de la herida quirúrgica con fístula faringocutánea, que se produjo en 6 ocasiones, y en tres casos con una hemorragia que requirió de la revisión urgente de la herida cervical. En cuatro de estos pacientes se llevó a cabo una reparación quirúrgica de la fístula faringocutánea con la utilización de un colgajo miocutáneo de pectoral mayor.

En dos pacientes se produjo una hemorragia a nivel de la herida cervical en ausencia de dehiscencia o infección, requiriendo de la revisión quirúrgica de la herida. Finalmente, un paciente sufrió la necrosis de un colgajo libre de recto abdominal, siendo reparado el defecto con un doble colgajo miocutáneo de pectoral mayor.

Considerando tanto el procedimiento inicial como las cirugías realizadas como consecuencia de la aparición de complicaciones, un 83% de los pacientes en los cuales se realizó una exéresis quirúrgica de la localización primaria del tumor (20/24) requirieron de un procedimiento de reconstrucción con un colgajo miocutáneo de pectoral mayor o un colgajo libre.

La **Tabla 3** muestra el porcentaje de pacientes que sufrieron algún tipo de complicación a nivel de la herida cervical en el postoperatorio de la cirugía de rescate en función de diferentes variables clínicas.

De las variables estudiadas, tan sólo el intervalo entre la finalización del tratamiento de quimioradioterapia y la cirugía de rescate y la localización de la recidiva se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de complicaciones.

La frecuencia de complicaciones a nivel cervical fue superior para los pacientes en los cuales la cirugía de rescate se llevó a cabo antes de los 6 meses de finalizado el tratamiento con QT-RT, y para aquellos pacientes en los cuales se llevó a cabo una cirugía sobre la localización primaria del tumor, que implicaba en la totalidad de ocasiones una apertura de las mucosas del tracto aerodigestivo superior.

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con complicaciones quirúrgicas postoperatorias de acuerdo con varias variables clínicas.

		n	%complicaciones	P
Edad	<60 años	26	26.9%	0.753
	≥ 60 años	6	33.3%	
Localización del tumor indicial	Cavidad oral-orofaringe	17	17.6%	0.243
	Laringe-hipofaringe	15	40.0%	
Estadio Inicial	III	5	0%	0.288
	IV	27	33.3%	
Tiempo de la recidiva	< 6 meses	12	50.0%	0.049
	≥ 6 meses	20	15.0%	
Localización de la recidiva	Local ± regional	24	37.5%	0.07
	Regional	8	0%	
Uso de colgajos	No	14	35.7%	0.453
	Sí	18	22.2%	
CT inducción	No	16	25.0%	0.694
	Sí	16	31.3%	

La mediana en el periodo de ingreso hospitalario para el global de pacientes fue de 18.5 días (rango 13-74 días). Para los pacientes en los que se llevó a cabo una exéresis local del tumor, la mediana en el periodo de ingreso fue de 21.5 días (rango 13-74), y para el grupo de pacientes en los cuales sólo se llevó a cabo cirugía a nivel regional fue de 6.5 días (rango 5-12 días).

Existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso para los pacientes tratados con cirugía sobre la localización primaria del tumor en función de la existencia de complicaciones a nivel local ($P=0.001$). La mediana de ingreso para los pacientes que no sufrieron complicaciones fue de 19 días (rango 13-30 días), en tanto que para los pacientes que contaron con algún tipo de complicación aumentó a 37 días (rango 14-74 días).

En los pacientes con resección primaria del tumor, los márgenes de resección fueron positivos o cercanos ($< 1\text{mm}$) en 6 ocasiones (25%). Entre los 18 pacientes con recidiva regional, 8 pacientes (44%) tenían metástasis ganglionar extracapsular.

Resultados oncológicos

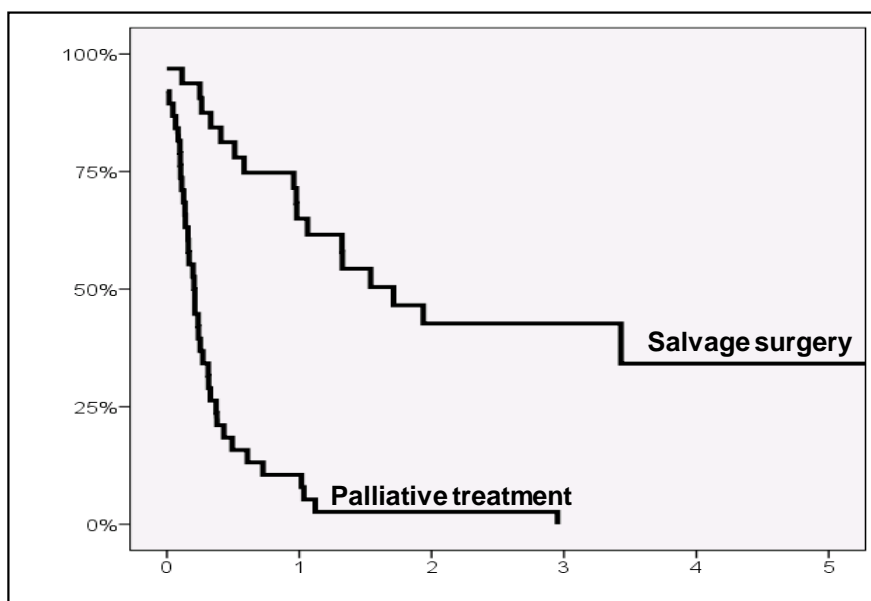
La **Figura 1** muestra la supervivencia ajustada para pacientes con recidiva local y/o regional del tumor tras CCRT.

Los 38 pacientes con recidiva local o regional después del tratamiento con CCRT en los que no se llevó a cabo un intento de rescate quirúrgico fallecieron como consecuencia de la evolución del tumor. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico de la recidiva para este grupo de pacientes fue de 3,8 meses, falleciendo el 88% dentro del primer año tras el diagnóstico de la recidiva.

En el momento del cierre de este estudio, 21 de los 32 pacientes tratados con cirugía de rescate (66%) habían fallecido. En 18 casos la muerte fue como consecuencia de la evolución del tumor, y en los otros 3 por otras causas (dos por segundas neoplasias en pulmón y vejiga y una muerte de causa no tumoral). Las causas de fracaso del rescate fueron la recurrencia local del tumor ($n=10$), recurrencia regional ($n=4$), recurrencia local y regional ($n=1$) o metástasis a distancia únicamente ($n=3$).

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía de rescate fue del 34.2% (IC 95%: 13.2-55.2%).

Figura 1: muestra la supervivencia actuarial ajustada correspondiente a los pacientes con recidiva local y/o regional después de un tratamiento con CCRT en función de la realización o no de tratamiento quirúrgico de rescate.



La **tabla 4** muestra los valores correspondientes a la mediana en la supervivencia ajustada en función de variables clínicas relacionadas con el tumor inicial y con el tratamiento de rescate.

Se apreció una tendencia hacia una peor supervivencia para los pacientes con edad más avanzada, con tumores localizados en la cavidad oral y la orofaringe, en los que el intervalo entre el tratamiento con CCRT y la recidiva fue inferior a los 6 meses, con un tumor inicial localmente avanzado (T4) y con una recidiva conjunta a nivel local y regional, pero ninguna de estas variables alcanzó diferencias significativas en nuestro grupo de pacientes.

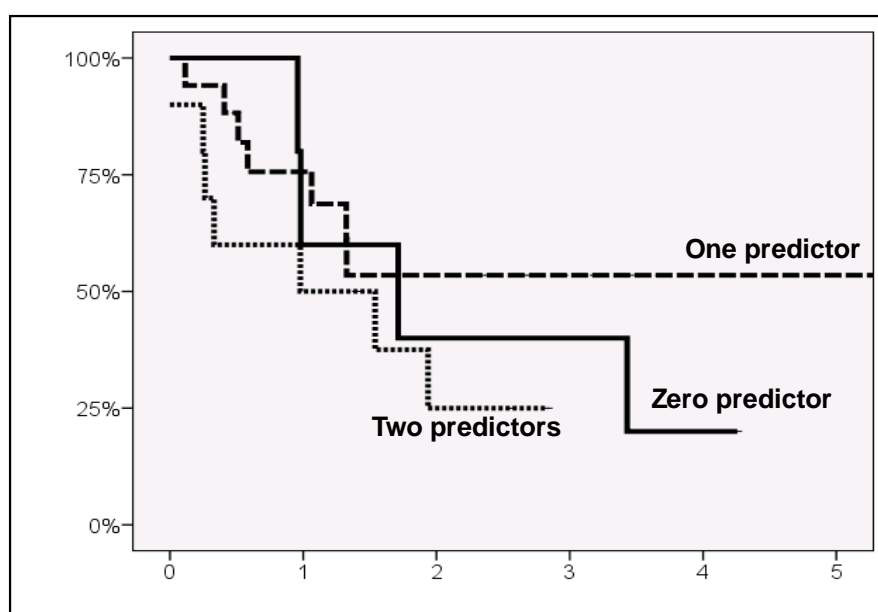
Las únicas variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia ajustada fueron el estado de los márgenes de resección, y la existencia de adenopatías con ruptura capsular.

Tabla 4. Supervivencia ajustada de acuerdo con variables pre-quirúrgicas y resultados patológicos en pacientes tratados con cirugía de rescate.

		n	Supervivencia 5 años	P
Edad	<60 años	26	39.7%	0.118
	≥ 60 años	6	16.7%	
Sitio del tumor inicial	Cavidad Oral-orofaringe	17	36.1%	0.732
	Laringe-hipofaringe	15	25.7%	
Estadio Inicial	III	5	20%	0.789
	IV	27	43.5%	
Tiempo de recidiva	< 6 meses	12	30.0%	0.321
	≥ 6 meses	20	40.4%	
Localización de la recidiva	Local	14	40.9%	0.344
	Regional	8	46.9%	
	Local + regional	10	25.0%	
rpT	rpT2-3	12	34.6%	0.814
	rpT4	12	33.3%	
Márgenes	Negativos	18	49.1%	0.021
	Positivos	6	0%	
rpN	rpN 1	4	25.0%	0.761
	rpN2-3	14	32.7%	
Rotura capsular	No	9	66.7%	0.021
	Sí	9	0%	

Se llevó a cabo una valoración de la supervivencia ajustada en función de los criterios de estratificación propuestos por Tan y cols.¹⁰, que se basan en la presencia como factores predictivos del estadio IV inicial del tumor y recidivas locales o regionales. Un total de 5 pacientes (16%) no presentaron ninguno de los criterios de mal pronóstico, 17 pacientes (53%) presentaron uno, y 10 pacientes (31%) ambos.

La **Figura 2** muestra las curvas de supervivencia ajustada correspondientes a los pacientes que no contaron con ninguno, sólo uno o ambos factores predictivos. No aparecieron diferencias significativas al clasificar los pacientes de acuerdo con los estadios pronósticos definidos por Tan y cols.¹³ ($P=0.382$).



7. DISCUSIÓN

Con la intención de conseguir mayores tasas de control de la enfermedad y supervivencia junto con la preservación de la función, actualmente el tratamiento de elección para los pacientes con HNSCC avanzado es la CCRT²⁻⁴. En este contexto, el papel de la cirugía en el manejo de este grupo de pacientes se ha modificado, evolucionando a un rol de tratamiento de rescate⁵⁻⁷.

La cirugía de rescate es en la gran mayoría de casos la única posibilidad curativa en pacientes en los que ha fallado CCRT. La eficacia de tratamientos alternativos como la reirradiación es muy limitada. La supervivencia a los 2 y 5 años obtenida en un ensayo multi-institucional prospectivo evaluando la reirradiación más quimioterapia para 79 pacientes con HNSCC recurrente fue 15.2% y 3.8%, respectivamente¹³.

A pesar de su amplia utilización, hay un número limitado de publicaciones que revisan de forma específica los resultados obtenidos con los tratamientos de rescate tras el fracaso del tratamiento con CCRT^{15, 38, 39}. Weber y cols.¹⁵ publicaron los resultados correspondientes a las cirugías de rescate de los pacientes incluidos en el ensayo 91-11 de la RTOG que evaluaba las posibilidades de preservación de órgano con radioterapia, quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, o CCRT en pacientes con carcinomas de laringe tributarios a priori a una laringectomía total. Se llevaron a cabo un total de 129 laringectomías totales de rescate, en 7 ocasiones como consecuencia de la existencia de aspiraciones o necrosis. El 82% de los pacientes requirieron una laringectomía total de rescate permanecieron libres de enfermedad en la región de cabeza y cuello.

Aparecieron un total de 65 complicaciones a nivel de la herida cervical, incluyendo infección de la herida, dehiscencia cutánea, fístula faringocutánea y hemorragia. La complicación cervical de mayor frecuencia fue la fístula, que apareció en un 22% de los pacientes.

Por su parte, Richey y cols.¹⁶ presentaron los resultados obtenidos en un grupo de 38 pacientes con tumores primarios en cavidad oral (n=8), orofaringe (n=16), hipofaringe (n=2) y laringe (n=12) tratados con CCRT sometidos a cirugía de rescate tras recidiva local o regional. La cirugía de rescate se realizó en el lugar primario con o sin disección cervical en 27 pacientes, o como disección cervical aislada en 11. Tras la cirugía de rescate, hubo recurrencia de la enfermedad en el 68% de pacientes: metástasis a distancia sin implicación locoregional en 5 pacientes y con implicación locoregional en 18. En 3 pacientes, el lugar de la recurrencia no fue disponible. La tasa de control locoregional tras la cirugía de rescate al 1^{er} y 2^o año fue 49.7% y 41.5%, y la supervivencia del 65.8% y 27.5% respectivamente. Los autores encontraron una tendencia de peor supervivencia para los pacientes con márgenes positivos o extensión extranodal. La tasa de morbilidad quirúrgica en este grupo de pacientes fue 24%.

Finalmente, Tan y cols.¹³ llevaron a cabo una revisión de los resultados obtenidos en un grupo de 93 pacientes con HNSCC tratados con CCRT con recidiva local y/o regional. Treinta y ocho pacientes (41%) fueron considerados candidatos a cirugía de rescate, y 55 (59%) recibieron tratamiento paliativo.

Los pacientes del grupo paliativo tuvieron mayor índice de extensión local y regional del tumor inicial. No hubo diferencias significativas en la localización del tumor, tiempo medio de la recidiva, o la localización de la recidiva entre los pacientes que recibieron cirugía de rescate y tratamiento paliativo. La supervivencia al 1^{er} y 2^o año de paciente tratados con paliación fue 10.6% y 0% respectivamente. En el grupo de cirugía de rescate, 13 pacientes tuvieron recidiva local y 14 local y regional, y 11 pacientes tuvieron recidiva regional aislada. La localización inicial del tumor en pacientes con cirugía de rescate fue en la cavidad oral-orofaringe en 25 pacientes, y de laringe-hipofaringe en 13.

Aparecieron una o más complicaciones post-operatorias en 63% de los pacientes analizados. La frecuencia de complicaciones tempranas (<3 semanas) en pacientes que sometidos a cirugía de exéresis del tumores primarios (n=27) fue 48%, y aquellos que tuvieron disección cervical exclusivamente (n=11) fue del 27% (P=0.3). Tras la cirugía de rescate, la supervivencia a los 2 y 5 años fue del 43.4% y 36.5% respectivamente. Las causas del fracaso del rescate fueron recurrencias locales y/o regionales del tumor en 13 pacientes, metástasis a distancia aisladas en 4 pacientes, y muerte secundaria a complicaciones postoperatorias en 3 pacientes.

Nosotros presentamos los resultados correspondientes a un grupo de 70 pacientes con una recidiva local y/o regional después de un tratamiento con CCRT. Un primer punto a tener en cuenta es que tras el fracaso de la CCRT, una elevada proporción de pacientes no fueron considerados candidatos a tratamiento de rescate. Un 54% de los pacientes no siguieron tratamiento de rescate, falleciendo todos ellos como consecuencia de la evolución de la enfermedad, con una supervivencia mediana desde el momento del diagnóstico de la recidiva de 3,5 meses.

En nuestro grupo de pacientes, uno de los factores que más influyeron en la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate fue la localización del tumor primario. Los pacientes con tumores localizados en la laringe fueron los que contaron con el mayor porcentaje de intentos de rescate. Los cánceres laríngeos suelen ser relativamente contenidos anatómicamente comparados con otros tumores primarios de cabeza y cuello resultando una tasa de rescate quirúrgico aceptable.

En nuestro grupo de pacientes y en el revisado por Tan y cols.¹³, más del 70% de los pacientes con tumores localizados en la laringe fueron considerados candidatos a cirugía de rescate, porcentaje que disminuyó a menos del 40% al considerar el resto de localizaciones fuera de la laringe. El otro elemento que influyó de forma significativa en la posibilidad de plantear un tratamiento de rescate fue la extensión inicial del tumor.

Una vez se considera al paciente candidato a un tratamiento quirúrgico de rescate, la extensión de la resección quirúrgica de la recurrencia se basa en la localización y la extensión del tumor considerando además que los tumores recurrentes están frecuentemente infraestadiados por el examen clínico y estudios de imagen, con tendencia a aparecer como tumores multicéntricos alrededor de la localización primaria del tumor⁴⁰. Esto supone llevar a cabo cirugías extensas, con grandes defectos que con frecuencia requieren de técnicas de reconstrucción.

Un 56% de nuestros pacientes requirieron técnicas de reconstrucción con colgajos libres o miocutáneos durante el procedimiento quirúrgico inicial. Este porcentaje aumentó al 66% (21/32) si se consideran además los colgajos utilizados en el tratamiento de las complicaciones postquirúrgicas. El grupo con mayor necesidad de reconstrucción fue el de los pacientes con resecciones a nivel de la cavidad oral y la orofaringe, que requirieron el uso de colgajos en la totalidad de ocasiones. El 55% de los pacientes tratados con cirugía de rescate revisados por Tan y cols.¹³ requirieron colgajos libres o colgajo miocutáneo de pectoral mayor para reparar los defectos quirúrgicos.

Una de las preocupaciones en el momento de llevar a cabo cirugías de rescate tras un tratamiento con CCRT es la aparición de complicaciones postoperatorias. La radioterapia previa afecta la cicatrización de las heridas e incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones en las heridas, en tanto que no queda clara la posible influencia de la quimioterapia administrada de forma concomitante con la radioterapia en la morbilidad tras cirugía de rescate. Furuta y cols.²² realizaron un estudio comparando la tasa de complicaciones de laringectomía total en pacientes dependiendo del tratamiento preoperatorio: sin radioterapia, únicamente radioterapia o CCRT.

Se observó un incremento de la frecuencia y severidad de complicaciones en las heridas, pero sin alcanzar significación estadística, en pacientes en los que se realizó laringectomía total de rescate tras CCRT. La frecuencia de complicaciones de la herida de pacientes tratados con una laringectomía total sin radioterapia fue 26%, de pacientes con laringectomía de rescate tras radioterapia fue del 35%, y de pacientes con laringectomía de rescate tras CCRT fue 47%. Por su parte, Weber y cols.¹⁵ no encontraron diferencias significativas ni en la incidencia del total de complicaciones mayores o menores ni en las complicaciones de la herida en función del tratamiento previo a la laringectomía de rescate. La frecuencia de fístula faringocutánea ocurrió en el 25% de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción y radioterapia, en el 30% de los pacientes tratados con CCRT, y en el 15 % de los pacientes tratados con radioterapia sola ($P>0.05$).

Morgan y cols.²⁹ evaluaron la frecuencia de complicaciones en la herida en pacientes tratados quirúrgicamente tras la CCRT. La frecuencia de complicaciones para los pacientes que requirieron cirugía de rescate en el lugar primario del tumor fue 23% (3/13), y para los pacientes tratados con disección cervical fue 3% (1/32).

Por su parte, Encinas y cols.⁴¹ evaluaron un total de 26 pacientes sometidos a cirugía de rescate tras tratamiento con CCRT, incluyendo 23 pacientes en los que se realizó una exéresis sobre la localización primaria del tumor y 3 pacientes con una cirugía cervical exclusiva, presentando complicaciones a nivel de la herida quirúrgica un 31% de los pacientes.

En cambio, en el estudio de Tan y cols.¹³, la frecuencia de complicaciones tempranas (menos de 3 semanas) en pacientes sometidos a cirugía que implica exéresis del tumor primario (n=27) era del 48%, y en aquellos con exclusivamente vaciamiento cervical (n=11) fue del 27% (p=0.3).

Un total de 28% de nuestros pacientes presentaron complicaciones postoperatorias a nivel cervical. La frecuencia de complicaciones postoperatorias fue superior para el grupo de pacientes en los que se realizó una resección de la localización primaria del tumor (38%) que para los pacientes sometidos exclusivamente a vaciamiento cervical (0%). Un 89% de los pacientes (8/9) que sufrieron complicaciones de la herida cervical requirieron de una revisión quirúrgica de la herida, incluyendo la realización de colgajos en el 56% de los casos (5/9).

La presencia de complicaciones comportó un incremento significativo de los periodos de ingreso hospitalario. La duración mediana del ingreso hospitalario para los pacientes con una resección a nivel de la localización primaria del tumor que no sufrieron la aparición de complicaciones fue de 19 días, alcanzando los 37 días en caso de aparición de complicaciones (P=0.001).

Los resultados del meta-análisis realizado por Goodwin¹¹ en que se evaluaban los resultados de la cirugía de rescate en pacientes que habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia mostraron que los pacientes con carcinomas localizados en la laringe contaron con mejor pronóstico que el del resto de localizaciones. Estas diferencias en función de la localización del tumor primario también parecen existir en el caso de los pacientes sometidos a una cirugía de rescate tras CCRT. Los estudios que incluyen pacientes con diversas localizaciones de cabeza y cuello contaron con una supervivencia que osciló entre el 27.5% y el 36.5%^{13, 16, 41} inferior a la de los estudios en los que tan sólo se incluían carcinomas de la laringe, que alcanzaron una supervivencia del 60%¹⁵.

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para el global de pacientes incluidos en nuestro estudio fue del 41.7%, del 69% para los pacientes con tumores localizados en la laringe y del 36% para el grupo de pacientes con tumores extra-laríngeos.

Dado lo limitado de la muestra estudiada, las diferencias en supervivencia en función de la localización inicial del tumor no alcanzaron significación estadística. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia actuarial en función del estadio inicial del tumor ni de la localización de la recidiva, si bien pudo apreciarse una tendencia según la cual los pacientes con un fracaso combinado loco-regional contaron con peor resultado que los pacientes con una recidiva única local o regional.

De acuerdo con nuestros resultados, las únicas variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia fueron la presencia de márgenes positivos o cercanos en la pieza de resección y la existencia de ganglios cervicales con rotura extracapsular. Otros autores han encontrado también esta relación entre la supervivencia y los hallazgos patológicos en la pieza de resección^{13, 16}.

Por el contrario, la edad, la localización inicial del tumor, el estadio inicial, el tiempo de la recidiva, la localización de la recidiva o la extensión patológica de la recidiva no se asociaron con el descenso de la supervivencia. (**Tabla 4**)

Tan y cols.¹³ encontraron una relación significativa de la supervivencia tras cirugía de rescate con el estadio TNM inicial del tumor y con la localización del fracaso terapéutico. Los tumores con estadio IV inicial y con recidiva simultánea local o regional se mostraron como factores independientes de descenso de la supervivencia tras la cirugía de rescate. Los autores proponen clasificar a los pacientes en tres grupos pronósticos de acuerdo con la presencia de dos, uno o ninguno de estos factores predictivos. La supervivencia a los 2 años del estudio de Tan y cols.¹³ fue del 0%, 49% and 83% cuando los pacientes eran clasificados de acuerdo con la presencia de dos factores predictivos.

El diseño de cualquier clasificación o modelo de pronósticos generalmente conduce a sobrestimar los resultados ya que las definiciones se elaboran a partir de una cohorte específica de pacientes y los resultados son específicos de esa población concreta. Cuando los índices pronósticos o los instrumentos de predicción son aplicados en una segunda población, generalmente no son tan eficaces⁴¹. Es importante validar las nuevas escalas para evaluar la generalización de la información sobre el pronóstico.

Al aplicar los criterios de Tan y cols.¹³ a nuestra cohorte de pacientes, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada entre los tres grupos pronósticos, lo que supone que no podemos validar la clasificación propuesta por Tan y cols.¹³ en la evaluación pronóstica de los pacientes con recidiva tras CCRT tratados con cirugía de rescate.

8. CONCLUSIONES

Tras recidiva local o regional en pacientes tratados con CCRT, menos de la mitad de los pacientes fueron considerados candidatos a cirugía de rescate. En aquellos pacientes a los que se les realizó la cirugía de rescate, los resultados oncológicos fueron aceptables, con una supervivencia ajustada a los 5 años del 34,2%.

Los niveles de supervivencia conseguidos con la cirugía de rescate tras los agresivos tratamientos de conservación de órgano en los carcinomas avanzados de cabeza y cuello, hacen que deba considerarse este tratamiento como útil y razonable. Por ello y como señala Wanebo y cols.⁴², la cirugía de rescate debe considerarse como parte integrante de estos nuevos protocolos, ya que si no los casos que fallen tras el tratamiento inicial, morirán inexorablemente de causa tumoral. Si sumamos la supervivencia inicial y la conseguida con la repesca obtenemos cifras muy satisfactorias teniendo en cuenta lo avanzado de estos tumores.

Es evidente que la cirugía que requiere la repesca es agresiva y dificultosa, sin embargo la experiencia de los cirujanos y las modernas técnicas de reconstrucción, ayuda, cada vez más, a minimizar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

El tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes comporta habitualmente resecciones amplias sobre un terreno previamente irradiado, lo que comporta un aumento en la frecuencia de complicaciones postoperatorias. Se necesita frecuentemente emplear técnicas de reconstrucción con colgajo regionales o libres.

En nuestro estudio no hemos podido validar la clasificación propuesta por Tan y cols.¹³ basada en el estadio inicial del tumor y de la localización de la recidiva como factores independientes de la supervivencia tras la cirugía de rescate.

Con futuros estudios hemos de ser capaces de aprender mejor el manejo de estos casos y la selección de los mejores candidatos a superar este tratamiento con una calidad de vida cada vez mejor.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
2. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, et al. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 861-7.
3. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3971-7.
4. Forastiere A, Maor M, Weber RS. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. . *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:abstr 5517.
5. Lee SC, Shores CG, Weissler MC. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 135-40.
6. Scher RL, Esclamado RM. Organ and function preservation: the role of surgery as the optimal primary modality or as salvage after chemoradiation failure. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 17-23.
7. Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, et al. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009; 119: 2150-5.
8. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 59-66.
9. Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 190-5.
10. Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck* 2005; 27: 182-6.

11. Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110: 1-18.
12. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006; 28: 107-13.
13. Tan HK, Giger R, Auperin A, et al. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 32: 139-47.
14. Wolf G, Hong K, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
15. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 44-9.
16. Richey LM, Shores CG, George J, et al. The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 98-103.
17. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 412-20.
18. Joseph DL, Shumrick DL. Risks of head and neck surgery in previously irradiated patients. *Arch Otolaryngol* 1973; 97: 381-4.
19. Johansen LV, Overgaard J, Elbrond O. Pharyngo-cutaneous fistulae after laryngectomy. Influence of previous radiotherapy and prophylactic metronidazole. *Cancer* 1988; 61: 673-8.
20. Sassler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy. Analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 162-5.
21. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 401-6.
22. Furuta Y, Homma A, Oridate N, et al. Surgical complications of salvage total laryngectomy following concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 521-7.

23. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1592-9.
24. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-9.
25. Depondt J, Gehanno P, Martin M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5-fluorouracil in head and neck cancer. *Oncology* 1993; 50 Suppl 2: 23-7.
26. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
27. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
28. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; 93: 279-86.
29. Morgan JE, Breau RL, Suen JY, Hanna EY. Surgical wound complications after intensive chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 10-4.
30. Conley J. Radical neck dissection. *Laryngoscope* 1975; 85: 1344-52.
31. Bland KI, Klammer TW, Polk HC, Jr., Knutson CO. Isolated regional lymph node dissection: morbidity, mortality and economic considerations. *Ann Surg* 1981; 193: 372-6.
32. Boyd TS, Harari PM, Tannehill SP, et al. Planned postradiotherapy neck dissection in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck* 1998; 20: 132-7.
33. Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW, et al. Complications from planned, posttreatment neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 401-5.
34. Newman JP, Terris DJ, Pinto HA, et al. Surgical morbidity of neck dissection after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 117-22.
35. Yom SS, Machtay M, Biel MA, et al. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally

advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 385-92.

36. Rosenthal DI, Machtay M. Radiation therapy for head and neck cancer. In: Fonseca RJ. . *Oral and maxillofacial surgery* Philadelphia: WB Saunders; 2000: 20-51.

37. Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 871-5.

38. Leon X, Orus C, Quer M. [Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 185-90.

39. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008; 30: 281-8.

40. Zbaren P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck* 2007; 29: 26-32.

41. Encinas Vicente A, Souviron Encabo R, Rodriguez Paramas A, et al. [Surgical complications in salvage surgery of patients with head and neck carcinomas treated with concomitant chemoradiotherapy (CCR)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58: 454-7.

42. Wanebo H, Chougule P, Ready N, et al. Surgical resection is necessary to maximize tumor control in function-preserving, aggressive chemoradiation protocols for advanced squamous cancer of the head and neck (stage III and IV). *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 644-50.